FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N° 30

Indications et Résultats de la Sulfamidothérapie en Médecine Infantile

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le Juin 1943

PAR

PAULETTE-MARIE PLATON

Né le 5 Octobre 1916, à ARLES (B.-du-R.)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

MM. GIRAUD, *Président*
POINSO
AUDIER
RECORDIER

Assesseurs

MARSEILLE
IMPRIMERIE ANT. GED
48, Rue Paradis, 48

1943

Indications et Résultats
de la
Sulfamidothérapie en Médecine Infantile

FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N°

Indications et Résultats de la Sulfamidothérapie en Médecine Infantile

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le Juin 1943

PAR

PAULETTE-MARIE PLATON

Né le 5 Octobre 1916, à ARLES (B.-du-R.)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse — MM. GIRAUD, *Président*; POINSO, AUDIER, RECORDIER — *Assesseurs*

MARSEILLE
IMPRIMERIE ANT. GED
48, Rue Paradis, 48

1943

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : LUCIEN CORNIL — *Assesseur :* F. MERCIER.

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MOITESSIER, CASSOUTE
OLMER, GAUJOUX, COTTE, AUBARET

Chargé de Cours honoraire : TIAN

Secrétaire : J. COMTE — *Bibliothécaire :* Mme PEROL

Professeurs :

Anatomie	N...
Anatomie pathol. et Pathol. expérimentale	CORNIL
Bactériologie	ROUSLACROIX
Chimie analytique et hydrologie	RIMATTEI
Chimie médicale	ROCHE
Clinique chirurgicale	FIOLLE
Clinique chirurgicale	BOURDE
Clinique exotique	HECKENROTH
Clinique des maladies nerveuses	ROGER
Clinique médicale	AUDIBERT
Clinique médicale	MONGES
Clinique médicale	MATTEI
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique obstétricale	VAYSSIERE
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique oto-rhino-laryngologique	BREMOND
Clinique urologique	CHAUVIN
Histoire naturelle	N...
Histologie	ROMIEU
Hygiène générale et coloniale	VIOLLE
Médecine légale	MOSINGER
Parasitologie	JOYEUX
Pathologie chirurgicale	MOIROUD
Pharmacodynamie et matière médicale	F. MERCIER
Pharmacie	VIGNOLI
Physiologie	MORIN
Physique	CHEVALLIER
Thérapeutique	POINSO
Professeur sans chaire	POURSINES
» » »	DUBOULOZ
» » »	SAUTET

Chargé de Cours

Clinique dermatologique	VIGNE
Hydrologie clinique et thérapeutique	PIERI

Agrégés en exercice

MM. FIGARELLA	MM. ARNOUX	MM. AUDIER	M. BERTHIER
PAILLAS	CHOSSON	DOR	
BRAHIC	DELPHAUT	RECORDIER	
BALANSARD	IMBERT	SALMON	

Chargés des fonctions d'agrégé

Chimie médicale	DERRIEN
Physiologie	DONNET

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie descriptive et topographique	SALMON
Chimie minérale	ARNOUX
Clinique de la tuberculose	BERTHIER
Clinique des maladies contagieuses	PERIOT
Clinique chirurgicale infantile	IMBERT
Clinique stomatologique	ACHARD
Clinique gynécologique	FIGARELLA
Médecine opératoire	DOR
Microbiologie (Pharmacie)	BOYER
Neuro-chirurgie	ARNAUD
Obstétrique	CHOSSON
Pharmacodynamie (Pharmacie)	DELPHAUT
Psychiatrie	ALLIEZ
Toxicologie	GUILLOT

A MES PARENTS

Témoignage de ma grande affection et de ma reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL GIRAUD

Professeur de Clinique Médicale Infantile
Médecin des Hôpitaux

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail. Son aide et des conseils autorisés nous ont permis de le mener à bien. Nous le prions de recevoir notre témoignage de gratitude pour l'honneur qu'il nous fait en présidant notre jury de thèse.

A NOTRE JURY DE THESE

Hommage respectueux.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTE

I

Généralités sur la Sulfamidothérapie

I. — Etapes de la thérapeutique sulfamidée.

II. — Notions pharmacodynamiques.

III. — Mode d'action de la sulfamidothérapie.

I. — ETAPES DE LA THERAPEUTIQUE SULFAMIDÉE

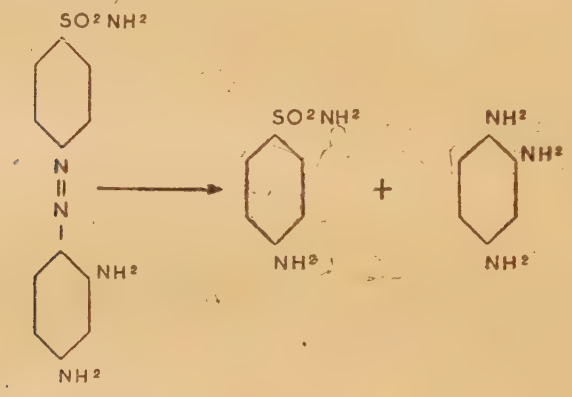
En l'année 1932, la famille des composés azoïques, rendue célèbre par EHRLICH, comptait un membre nouveau avec la sulfamido-chrysoïdine ou prontosil rouge, dont la synthèse était effectuée par MIETZSCHE et KLEARER. On distingue dans sa formule, unis par une onction azoïque, un noyau sulfamidé et un noyau diaminé.

Comme les autres azoïques, elle est un colorant. Or, depuis EHRLICH, on était tout imprégné de l'idée que les matières colorantes ont une grande affinité pour les cellules vivantes, dont les bactéries.

En effet, dès 1935, DOMAGK faisait connaître les résultats surprenants qu'il avait obtenus dans les infections à streptocoques, à l'aide du prontosil rouge : il se révélait très actif sur l'animal en expérience, agissant d'une manière préventive et curative ; en clinique humaine, il se montrait d'une activité remarquable dans l'érysipèle, d'une efficacité moindre dans les autres streptococcies. *In vitro,* aucune action ne se révélait.

Quelques mois plus tard, J. et M^me^ J. TRÉFOUËL, NITTI et BOVET, travaillant au laboratoire de FOURNEAU à l'Institut Pasteur, s'aperçurent que dans la sulfamido-chrysoïdine, toute l'activité thérapeutique était due au noyau sulfamidé. En effet, si l'on modifie sa formule en touchant soit au noyau azoïque, soit au noyau diaminé, on ne change rien à l'activité thérapeutique du composé ; il n'en est pas de même si on touche au noyau

sulfamidé. De plus, on retrouve dans le sang et les urines des sujets traités par le prontosil rouge, le noyau sulfamidé isolé. Et troisième fait, l'activité du colorant azoïque, jusque-là nulle *in vitro,* apparaît si on a soin d'ajouter de la cystéine. Ils tirèrent de ces faits la conclusion suivante : *in vivo* dans les tissus, *in vitro* grâce à la présence de cystéine, la sulfamidochrysoïdine n'agit que grâce à la rupture de sa fonction azoïque, suivant le schéma :



C'est un fait remarquable que dans ce colorant, la para-amino-phényl sulfamide incolore supporte l'activité thérapeutique, à l'exclusion du tri-amino-benzène. C'est ainsi que Fourneau fut amené à fabriquer la para-amino-phényl sulfamide, sous le numéro 1162 F, pour éviter à l'organisme la peine d'effectuer la rupture de la fonction azoïque de la sulfamido-chrysoïdine.

Le 1162 F est actif *in vitro,* aussi bien qu'*in vivo* contre le streptocoque, le méningocoque, le pneumocoque et bien d'autres germes. Peu toxique, il demeure très utilisé.

La para-amino-phényl sulfamide, premier composé sulfamidé, est la souche d'où les chimistes ont tiré tous les autres sulfamidés. En ce qui concerne la création de

nouveaux composés à partir du 1162 F, les recherches de Fourneau montrent que :

a) La présence d'un groupe aminé et d'un groupe sulfamidé sur le noyau benzénique est indispensable, et ces substituants doivent être en para l'un par rapport à l'autre.

b) L'adjonction d'un troisième substituant sur le noyau benzénique fait disparaître l'activité.

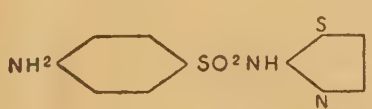
c) Les substitutions sur le groupe aminé peuvent bien réduire la toxicité, mais diminuent l'activité.

d) Seules, les substitutions sur le groupement sulfamidé ne suppriment pas l'activité.

C'est par ce dernier moyen que les chimistes ont cherché à créer des sulfamidés nouveaux, moins toxiques et davantage polyvalents.

Un des plus remarquables est la para-amino-phényl-sulfamido-pyridine, créée par Ewins et Phillips, étudiée par Whitby (1938), obtenue par copulation du noyau sulfaminé avec l'amino-pyridine, ce qui introduit le groupement pyridine dans sa formule :

C'est le corps 693 MB, particulièrement actif contre le pneumocoque, le gonocoque, le méningocoque et d'autres germes, mais de tolérance moindre que le 1162 F. Plus récemment (1941), un composé aussi remarquable a été créé : le 2090 RP, dans lequel le groupement thiazol remplace le groupement pyridine.



Sa polyvalence s'étend au colibacille, et sa tolérance est remarquable.

Ces trois composés sulfamidés marquent trois étapes principales dans l'histoire de la sulfamidothérapie ; parmi tous les autres, ils demeurent les plus importants et c'est leur action que nous étudions dans les pages qui suivent.

II. — NOTIONS PHARMACODYNAMIQUES

A. — PROPRIETES PHYSIQUES.

Les composés sulfamidés se présentent sous la forme d'une poudre blanche cristalline, douée d'une faible solubilité dans l'eau ; le 1162 F est soluble à 0,85 % dans l'eau à 20°, le 693 MB à 0,2 o/oo, le 2090 RP à 0,6 o/oo. Si donc on peut utiliser les solutions de 1162 F, on est obligé, pour le 693 MB, de recourir à son composé sodique; lequel ayant un PH de 11,4 est agressif pour les tissus, aussi ne l'utilise-t-on jamais par la voie rachidienne. L'indice chimiothérapeutique du 1162 F serait de 1/8e et celui du 693 MB 1/32e.

B. — TOXICITE EXPERIMENTALE.

Elle est faible. En ce qui concerne le 1162 F, si l'on voulait transposer chez l'homme les doses toxiques pour les animaux d'expérience, on arriverait à des chiffres de l'ordre de plusieurs centaines de grammes, alors que les doses cliniques usuelles ne dépassent guère 10 grammes par jour et sont bien moins élevées en médecine infantile. Ainsi le coefficient $\frac{C}{T}\left(\frac{\text{dose curative}}{\text{dose toxique}}\right)$ est excellent. Pour le 693 MB, sa toxicité serait trois fois moindre (Whitby). Celle du 2090 RP serait encore plus réduite.

C. — ACTIVITE EXPERIMENTALE.

In vitro, on assiste à une action bactériostatique des sulfamidés vis-à-vis des bactéries. Une dose faible, de l'ordre de 1 p. 10.000, suffit pour qu'elle se manifeste, en ce qui concerne le 1162 F, contre le streptocoque (Long et Bliss, 1937), le pneumocoque (Rosenthal), le gonocoque (Long), le méningocoque (Branham).

Le 693 MB agit d'une façon égale à dose plus faible encore : dans une expérience de Fleming, il est montré que une solution de 693 MB à 1 p. 250.000 à la même action vis-à-vis du streptocoque qu'une solution de 1162 F à 1 p. 16.000.

L'activité expérimentale du 2090 RP est proche de celle du 693 RB, pour le streptocoque.

Vis-à-vis du pneumocoque et du méningocoque, la supériorité du 693 MB sur le 1162 F s'est affirmée. E. Roux et Chevé, de l'Institut Pasteur, ont étudié la sensibilité et l'accoutumance du méningocoque au 1162 F, au 693 MB et au 2090 RP. Ils ont trouvé qu'*in vitro,* aucun germe ne supporte une concentration de 1162 F supérieure à 1/10.000, soit 10 mg. %, 10% des méningocoques supportent des concentrations de 18 à 20 mg. % de 693 MB. Le 2090 RP *in vitro* a un pouvoir bactéricide élevé, de l'ordre de 1/300.000, soit 3 mg. %.

Toutes les souches utilisées se sont accoutumées au 1162 F et au 693 MB, mais pas au 2090 RP, l'accoutumance à l'un de ces corps entraîne une accoutumance à l'autre, à une concentration équivalente.

In vivo, ces trois corps agissent de façon à peu près égale dans les streptococcies ; dans les pneumococcies, le 693 MB est supérieur (93 % de souris inoculées sont protégées par lui, contre 57 % au 1162 F, d'après Whitby) ; dans les affections à méningocoques, le 693 est également supérieur au 1162 F : protection de 66 %

des souris contre 17 % au 1162 F ; dans les gonococcies, on note l'efficacité du 693 MB ; dans les colibacilloses, celle du 2090 RP, de même dans les staphylococcies. Bien d'autres germes encore sont influencés d'une manière plus ou moins nette. Notons enfin que, dans l'expérience de Roux et Chevé, les méningocoques accoutumés au 1162 F ont perdu leur virulence pour la souris, ceux accoutumés au Dagénan ont conservé une virulence notable.

III. — MODE D'ACTION DE LA SULFAMIDOTHERAPIE

1. Pour élucider ce mode d'action, bien des travaux ont été effectués et des théories émises, parmi lesquelles celle de Fourneau et de son Ecole, qui tiennent pour primordiale l'action directe du sulfamide sur les germes. Tréfouël, Nitti et Bovet constatent, *in vitro*, son action bactériostatique et trouvent dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, une concentration de sulfamide à peu près égale à celle qui est nécessaire *in vitro*. D'autre part, disent-ils, « l'état réfractaire créé chez l'animal par le 1162 F, est en rapport direct avec la concentration du sulfamide dans le sang, et atteint son acmé quand cette concentration est au maximum, il disparaît dès que le produit est éliminé » et « le pouvoir antimicrobien (bactériostatique) du sang de l'homme ou de l'animal traités par le sulfamide est directement proportionnel à sa concentration en 1162 F et disparaît dès que ce corps est éliminé ». Cette théorie, séduisante et discutée, fait intervenir la notion de l'utilité d'une concentration optima, laquelle mérite de retenir l'attention.

D'autres auteurs font jouer, dans le phénomène de bactériostase, un rôle aux leucocytes, dont l'action phagocytaire est indispensable. Le sulfamide exalterait cette action en faisant baisser le taux de la multiplication des germes par détérioration du mécanisme de reproduction des bactéries (Wolf), en arrêtant la production de leucocidine et autres toxines destinées aux

leucocytes, ou bien en perturbant l'utilisation de l'azote par les microbes (Long et Bliss).

2. Mayer et Schäfer font intervenir l'action directe d'une substance dérivée par oxydation de la para-amino-phényl-sulfamide : son hydroxylamine. Le sulfamide serait oxydé par l'oxygène des cellules, ainsi qu'il arrive pour l'adrénaline, qui a un potentiel d'oxydation très voisin. La production d'hydroxylamine serait proportionnelle aux quantités de O^2 présentes et de H^2O^2 produites. Cette théorie pourrait expliquer la variabilité des concentrations des humeurs en sulfamide et des effets thérapeutiques.

3. Jeanneney et Castanet pensent que les sulfamides ont une action catalytique augmentant le pouvoir peroxydasique du sang et son action hémo-bactéricide. Cette action catalytique des composés sulfamidés expliquerait leur efficacité à faible dose.

On connaît enfin des substances dites antisulfamides (dont l'acide para-amino-benzoïque) venant soit de l'organisme, soit du germe même, qui sont capables de s'opposer à de l'efficacité des sulfamides, et expliquent certains cas de sulfamido-résistance.

II

Passage des sulfamides dans l'organisme

I. — Voies d'introduction.

II. — Technique de dosage des sulfamides dans les humeurs.

III. — Résultats des dosages.

I. — VOIES D'INTRODUCTION

Dans le service de clinique infantile de M. le Professeur Giraud, à l'hôpital de la Conception à Marseille, nous avons pu effectuer une centaine de dosages de sulfamides dans le sang et un certain nombre dans le liquide céphalo-rachidien et les urines.

Les sulfamides étaient administrés : *per os :* comprimés dosés à 0 gr. 50 de 1162 F (Septoplix), 693 MB (Dagénan), 2090 RP (Tiazomide) ; *par voie musculaire :* 693 MB soluble (Solu-Dagénan), en ampoules de 3 cc. d'une solution à 33,3 % (1 ampoule = 1 gr.) ; *par voie intra-rachidienne ou intra-pleurale :* 1162 F soluble (Solu-Septoplix) en ampoules de 20 cc. d'une solution à 0,8 %.

II. — TECHNIQUE DE DOSAGE

a) Prélèvement des liquides a étudier.

Nous avons recueilli le sang — 3 cc. environ — par ponction dans une veine du pli du coude, plus souvent par ponction dans la veine fémorale ; le liquide céphalo-rachidien a été obtenu à l'occasion d'une ponction lombaire; quant aux urines, elles ont été recueillies le matin soit au moyen d'un tube de verre, soit par sondage au moment même de la prise de sang. Il n'est pas possible de réunir chez les tout-petits les urines des vingt-quatre heures.

b) Méthode de dosage.

Les dosages ont été effectués dans le laboratoire du service de clinique infantile par Mlles Barthélemy et Senez, qui ont inauguré à cette occasion le comparateur Théraplix, lequel nous a donné toute satisfaction.

La technique utilisée est celle qui fut étudiée et mise au point par E. Marshall, appelée réaction de diazotation : les protéines sont précipitées et l'acidité nécessaire obtenue par l'acide trichloracétique ; le sulfamidé est ensuite transformé en un composé diazoïque avec du nitrite de soude dont l'excès est enlevé au moyen de sulfamate d'ammonium, puis en un composé coloré par le réactif IV (monochlorhhydrate N et naphtyl N' diethyl propylène diamine).

Réactifs nécessaires :

Acide trichloracétique à 15 %.
Solution de nitrite de sodium à 0,10 %.

Solution de sulfamate d'ammonium à 0,50 %.
Solution aqueuse de réactif IV à 0,10 %.

1. Technique de dosage des sulfamides libres.

a) *Dans le sang :*

Sang total :

Prendre 1 cc. de ce sang citraté.
Ajouter 15 cc. d'eau distillée, agiter, attendre 1 m.
Ajouter 4 cc. d'acide trichloracétique, agiter, filtrer.
Prendre 10 cc. du filtrat.
Ajouter 1 cc. de nitrite de sodium, agiter, attendre 3 m.
Ajouter 1 cc. de sulfamate d'ammonium, agiter, attendre 2 m.
Ajouter 1 cc. de réactif IV, agiter.
Il se forme une réaction colorée dont on apprécie l'intensité à l'échelle colorimétrique.

Sérum :

Prendre 1 cc. de sérum.
Opérer comme précédemment.

b) *Dans le liquide céphalo-rachidien :*

Prendre 1 cc. de ce liquide.
Opérer comme précédemment.

c) *Dans l'urine :*

Diluer l'urine 10 fois, en prendre 1 cc.
Ajouter 2 cc. d'acide trichloracétique.
Ajouter 7 cc. d'eau distillée.
Opérer ensuite comme pour le sang total.

2. Technique de dosage des sulfamides conjugués dans l'urine.

Si on hydrolyse le sang ou l'urine par chauffage avec un acide ou une base, lorsqu'on effectue ensuite le dosage, on constate une augmentation de l'intensité de la coloration, surtout en ce qui concerne l'urine. L'hydrolyse a libéré un produit conjugué, et en faisant la

différence des valeurs obtenues avant et après cette opération, on obtient la teneur du liquide en sulfamide libre et conjugué.

Prendre 1 cc. d'urine non diluée.
Ajouter 2 cc. d'HCl à 1 p. 10.
Chauffer au bain-marie 30 m. à l'ébullition.
Diluer et neutraliser avec de la soude normale à 1 p. 20.
Doser comme précédemment.

Le chiffre obtenu est celui du sulfamide total. Connaissant le taux de sulfamide libre, on peut connaître la teneur en sulfamide conjugué de l'échantillon.

La technique de dosage des sulfamides conjugués n'existe pas dans le comparateur théraplix avec lequel on peut l'effectuer néanmoins ; nous avons emprunté le procédé lui-même à R. Martin, qui l'a exposé dans les Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris en 1938.

Dans le sang, la quantité de sulfamide conjugué est faible, on ne la recherche généralement pas.

Notons que récemment aux U. S. A., Sheftel a mis au point une méthode de dosage du 1162 F, 693 MB, 2090 RP, qui ne diffère de celle de Marshall que sur deux points : 1/10 de cc. de sang et une pipette pour le recueillir suffisent ; les réactifs se trouvent sous forme de tablettes, plus stables et plus aisément transportables, ainsi que le comparateur qui peut tenir dans la poche.

II. — RESULTATS DES DOSAGES

Voici le résultat de nos dosages, sur plusieurs tableaux, suivant le composé administré et la dose utilisée. Certains chiffres proviennent du même sujet ; ils expriment en mmg. le taux sulfamidémique.

1. CONCENTRATIONS DES SULFAMIDES DANS LE SANG

a) 1162 F (Septoplix).

Dose	Sulfamidémie	Nature de la maladie
—	—	—
Gr.	Mg.	
1	3,50	Bronchite
—	2,50	Bronchite
1,50	2	Bronchite
—	1,50	Bronchite

b) 693 NB (Dagénan).

1	3,50	Pneumonie
—	2,50	Bronchite
—	1,50	Bronchite
—	1	Bronchite
1,50	3,50	Pneumonie
—	1	Bronchite
2	7,25	Bronchite
—	6	Pyopneumothorax
—	4,25	Pneumonie
—	2,20	Pneumonie
—	1,50	Pneumonie
—	1,40	Bronchite

Dose	Sulfamidémie	Nature de la maladie
—	—	—
Gr.	Mg.	
—	1	Pneumonie
—	0,80	Bronchite
—	0,75	Bronchite
3	2,25	Pneumonie
—	1	Pleurésie purulente

c) 2090 RP (Thiazomide).

1,50	3	Otite
—	1,50; 1,50; 1,50	Otite
	1	Otite
2	10,50	Broncho-pneumonie
—	5; 5	Otite
—	4	Otite
—	3; 3; 3	Otite
—	1,50; 1,50	Otite
—	Traces	Otite
4	4	Pneumonie
—	1	Pneumonie

d) 693 soluble (Soludagénan).

1 cc. (0,33)	6	Bronchite
—	1,75	Syndrome méningé subaigu
½ amp. (0,50)	10	Bronchite
2 cc. (0,66)	3,50	Bronchite
—	2,25	Syndrome méningé subaigu
—	1,50	Bronchite
1 amp. (1)	37,50	Pneumonie
—	20	Méningite à staphylocoques
—	15	Otite
—	14,50	Syndrome méningé subaigu
	14	Encéphalite typhique
—	13,50	Otite
—	12,70	Otite
	12,50	Broncho-pneumonie
—	12,40	Bronchite
—	12	Broncho-pneumonie
	10,50	Encéphalite typhique
—	10,50	Bronchite

Dose	Sulfamidémie	Nature de la maladie
Gr.	Mg.	
—	10	Bronchite
—	9,9	Bronchite
—	8	Otite
—	8	Broncho-pneumonie
—	8	Pneumonie
—	7,50	Otite
—	7,50	Bronchite
—	7,50	Broncho-pneumonie
—	7	Broncho-pneumonie
—	7	Pneumonie
—	5,25	Méningite tuberculeuse
—	5	Otite
—	3,50	Bronchite
—	3	Septicémie à staphylocoque
—	3	Pyurie
—	3	Otite
—	2,25	Otite
—	1,75; 1,75	Broncho-pneumonie
—	1,50	Pyurie
—	1,50; 1,50	Bronchite
—	Traces	Otite
1 amp. 1/2 (1,50)	7,50	Septicémie à staphylocoque
—	3	
2 amp. (2)	26	Broncho-pneumonie

e) Dagénan + Soludagénan.

D. 1 gr. +	S. 0,33	13 mg.	Syndrome méningé subaigu
—		12	Pleurésie purulente
—		7,50	Pleurésie purulente
1,50 +	0,33	14	Syndrome méningé subaigu
—		1,25	Pleurésie enkystée
1,50 +	0,66	4,50	Pneumonie
1 gr. +	1 gr.	3	Congestion pulmonaire
2 gr. +	0,33	7,80	Congestion pulmonaire
2 gr. +	0,66	7	Pleurésie purulente
—		1,50	Congestion pulmonaire
2 gr. +	3 gr.	12 mg.	Méningite à pneumocoques

Dose	Sulfamidémie.		Nature de la maladie
—	—		—
Gr.	Mg.		
3 gr.	+ 0,66	7,50	Syndrome méningé subaigu
	—	7	Pleurésie purulente

f) Thiazomide + Soludagénan.

T. 2,50	+ S. 1 gr.	1,50	Méningite à pneumocoques
	—	6	—
	—	6	—
	—	6	—

Etude des variations de la concentration sanguine.

Nous pouvons conclure, d'après ces résultats, à la grande variabilité de la sulfamidémie, puisque nos chiffres s'échelonnent depuis des « traces » jusqu'au taux élevé de 37 mg. 50. Plusieurs facteurs interviennent pour cela :

1. La nature du sulfamidé.

Faisons d'abord une réserve : dans le sang, les sulfamides se trouvent sous forme libre et sous forme conjuguée et on ne dose habituellement que la forme libre ; or, nous savons que si le 1162 F s'y trouve presque entièrement sous forme libre (10 % seulement étant acétylé), le 693 MB, par exemple, s'y retrouve sous la forme conjuguée selon un taux nettement plus élevé.

Ceci dit, voyons les moyennes des résultats obtenus :

1162 F	dose	1 gr.	moyenne	3 mg.
	—	1,50	—	1,75
693 MB	—	1 gr.	—	2,10
	—	2 gr.	—	2,80
2090 RP	—	2 gr.	—	3,65
	—	1,50	—	1,70

Bien que ces moyennes soient tirées d'un nombre assez restreint de chiffres, on peut conclure que : une

dose identique de 1162 F, de 693 MB ou de 2090 RP, administrée per os donne à peu près un même taux de concentration sanguine.

2. La voie d'introduction.

En ce qui concerne le 693 MB introduit par voie musculaire, sous forme de Soludagénan, les doses de 1 gr. (une ampoule), nous donnent comme moyenne de concentration sanguine 8 mg. 75, soit près de 9 mg., c'est-à-dire trois fois plus que les comprimés administrés per os de 1162 F, 693 MB, 2090 RP, qui donnent en moyenne 3 mg. à la dose double de 2 gr. Voici quelques exemples à l'appui :

Premier cas :

Dose 3 gr. Dagénan - C. S. 1 mg.
2 gr. Dagénan + 0 gr. 66 Soludagénan
2 jours après C. S. 7 mg.

Deuxième cas :

Dose 2 gr. Thiazomide - C. S. 5 mg.
1 gr. Soludagénan. 2 jours après C. S. 8 mg.

De même, le Soluseptoplix injecté par voie rachidienne élève aussi la concentration sanguine :

Exemple :

Dose : 1 gr. Soludagenan - C. S. 14 mg. 50.
Le lendemain : 1 gr. Soludagenan + Soluseptoplix I. R. 10 cc. (8 cg.) - C. S. 20 mg.

3. La dose.

Selon R. Martin, « le taux de 1162 F retrouvé dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et les urines est directement proportionnel à la quantité de sulfamide administré par voie buccale ».

Nous avons vu, chez divers sujets, une même dose de 2 gr. de Dagénan par exemple, faire varier la sulfamidémie de 0 mg. 75 à 7 mg. 25 ; pour 2 gr. de thiazomide, elle a varié depuis des « traces » jusqu'à 10 mgr.

Par voie musculaire, nos chiffres vont depuis des « traces » jusq'à 37 mg. 50 pour 1 gr. de 693 MB soluble. Chez un même sujet, une même dose maintient le plus souvent un même taux :

Exemple :

Soludagénan 1 gr. + Thiazomide 2 gr. 50

C. S.	1,50	le 1er jour
—	6	2e —
—	6	3e —
—	6	4e —

Il baisse parfois ; dans un cas, il est tombé, du jour au lendemain, de 13 mg. 50 à 2 mg. 25 avec 1 gr. de Soludagénan. Peut-être était-ce là un cas de blocage.

Une augmentation de la dose ne provoque pas une élévation de la sulfamidémie dans la même proportion; une diminution de la dose entraîne une chute non toujours régulière de la concentration sanguine.

Exemple :

Thiazomide	2 gr.	C. S.	3 mg.
—	1,50	—	3
—	1,50	—	1,50
—	1,50	—	1,50
—	1,50	—	1,50

4. L'heure du dosage.

Marshall, Emerson, Cutting ont montré que la sulfamidémie, après une dose orale unique de 1162 F, atteint son maximum à la quatrième heure, diminue ensuite et atteint 0 à la vingtième heure. Pour le 693 MB, les choses se passent plus lentement, l'élimination peut se prolonger jusqu'à la soixante-douzième heure (Durel). Mais il s'agit de 693 MB soluble, le taux maximum serait atteint dans le sang au bout d'une heure. Le 2090 RP serait rapidement absorbé.

L'absorption et l'élimination sont sûrement plus rapides chez l'enfant que chez l'adulte.

Dans un cas où le sujet recevait 2 gr. de thiazomide par jour, au cours de ce traitement, 1/2 h. après une dose de 1 gr., la C. S. était encore à l'état de traces, une heure et demie après : 3 mg. 2 heures et demie après, 5 mg.

De plus, après la vingtième heure, nous n'avons jamais retrouvé aucune trace d'aucun sulfamide dans le sang.

Notons encore que nos dosages ont été faits entre la 2e et la 3e heure après l'administration d'une dose et qu'on peut les placer ainsi sur un même plan.

5. La tolérance.

Si le 1162 F et le 2090 RP sont bien tolérés, il n'en est pas de même du 693 MB, qui provoque si fréquemment des vomissements, de sorte que l'on ne retire pas de la dose quotidienne tout le bénéfice que l'on pourrait attendre.

6. La nature de la maladie.

Il ne semble pas qu'elle ait une influence. Si on fait la moyenne des sulfamidémies obtenues avec des doses identiques dans diverses maladies, on trouve :

Bronchites	Dagénan 2 gr.	Moyenne	2 mg. 50
Pneumonies	id.	—	2 mg. 25
	et Thiazomide 2 gr. :		2 mg. 50
Otites.....	Thiazomide 2 gr. :		2 mg. 70
Bronchites	Soludagénan 1 gr.	Moyenne	8 mg.
Pneumonies.....		—	7 mg. 50
Broncho-pneumonies		—	8 mg.
Méningites.....		—	8 mg. 75
Otites		—	11 mg. 8

7. La température.

Elle n'influence pas la sulfamidémie. De son côté, basse ou élevée, la sulfamidémie, ou plutôt la présence du composé sulfamidé, influence presque toujours la

température, définitivement dans les cas heureux, temporairement dans les cas qui ne guérissent pas. On assiste donc à un effet antithermique du sulfamidé.

8. L'élimination urinaire.

Il n'y a pas de rapport entre elle et la taux sulfamidémique. Nous n'avons pas remarqué, en effet, qu'une sulfamidémie faible coïncide toujours avec une bonne diurèse, nous avons vu même aller de pair oligurie et faible concentration. Il n'existe pas non plus de rapport entre sulfamidémie et sulfamidurie.

9. La fixation tissulaire.

Marshall a montré que les sulfamides existent à des concentrations à peu près identiques dans le sang et les divers tissus. Le tissu sanguin fixe donc les sulfamides à un taux sensiblement égal à celui des tissus voisins. Le phénomène de la fixation tissulaire est le grand facteur qui intervient pour faire varier la sulfamidémie d'un sujet à l'autre, de telle sorte qu'au moyen de 1 gr. de Dagénan, on a pu obtenir une concentration de 1 mg. 50 ici, de 8 mg. ailleurs ou encore de 15 mg. Il y a donc une fixation individuelle imprévisible des sulfamides.

2. CONCENTRATION DES SULFAMIDES DANS LES URINES

Il en est de même ici. Le taux sulfamidurique et la rapidité de l'élimination dépendent d'une réaction rénale individuelle particulière.

Nous savons que l'urine excrète le 1162 F en totalité, à raison de 50 % sous forme libre et 50 % sous forme acétylée. L'élimination dure trois jours environ après la dernière dose chez l'homme normal, plus longtemps si la fonction rénale est lésée (MARSHALL).

La sulfapyridine se trouve dans l'urine principalement sous forme conjuguée : 50 à 80 % (DUREL) et ne s'éliminerait pas entièrement par les urines.

Nous n'avons pu recueillir chez les tout-petits les urines des vingt-quatre heures, nos échantillons ont été prélevés le matin. D'autre part, bien que nous appliquions la méthode indiquée par R. MARTIN, pendant longtemps nos dosages arrivaient rarement à bonne fin, à la fin, nous nous sommes aperçus qu'une demi-heure d'ébullition au bain-marie ne suffisait pas et qu'il fallait une bonne heure pour que l'hydrolyse s'effectue.

Nous n'avons pas trouvé qu'il y eut un rapport entre sulfamidémie et sulfamidurie.

Voici quelques chiffres, pris chez divers sujets :

Dose	Concentration sanguine	Sulfamides totaux	S. libres	S. Conjugués	Rapport
		Nature du sulfamidé			
a) Soludagénan.					
1 gr.	8 mg.	300 mg.	270 mg.	30 mg.	0,11
—		226	188	38	0,20
—	37,50	140	112	28	0,25
—	2,25	60	45	15	0,30
—	10,50	225	170	55	0,32
—	12,50	65	45	20	0,44
—	1,50	150	90	60	0,66
—	1,50	325	190	135	0,71
—	15	150	85	65	0,76
		Chez un même sujet :			
b) Septoplix.					
1,50	1,50	75	33	42	0,78
—	2	152	80	72	0,90
1 gr.		139	112	27	0,24
—		157	125	25	0,20
—		250	200	50	0,40
0		..	..	..	
0		11	7	4	0,56

La sulfamidurie va croissant, tandis que la dose diminue ; elle atteint son maximum vers les derniers jours du traitement, et à ce moment tombe rapidement pour parvenir à 0 vers le troisième jour.

III. — CONCENTRATIONS DANS LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

Nous avons trouvé que cette concentration était assez inférieure à celle du sang. Elle varie d'un malade à l'autre, et l'état d'inflammation des méninges doit être un des facteurs de cette variation. Voici quelques résultats :

Dose	C. S.	C. L-C-R.	Nature de la maladie
2 gr. Thiazomide	5 mg.	0,60 mg	Otite avec réaction méningée
1 gr. Soludagénan	10,50	1,40	Encéphal. typhique
3 gr. (Dag.) + 0 gr. 66 (Solud.) + 10 cc. (8 cg. 5) Soluseptoplix I. R. la veille	7,50	6,50	Syndr. méningé
2 gr. (Solud.) + 10 cc. (Solusept. I. R.) la veille	12	7,50	Méningite à pneumocoques
1 gr. (Solud.) + 10 cc. (Solusept. I.R.) le matin même	20	14	Méningite à staphylocoques

Dans un cas particulier :

2 gr. (Thiazomide) + 2 gr. (Solud.) + 10 cc. Solusept. I.R.
la veille 6 4,50 . Méningite à pneumocoques

2 gr. (Thiazomide) + 2 gr. (Solud.) + 10 cc. Solusept. I.R.
la veille 6 3

2 gr. (Thiazomide) + 2 gr. (Solud.) + 10 cc. Solusept. I.R.
la veille 6 3

2 gr. (Thiazomide) + 2 gr. (Solud.) + 60 cc. (51 cg.)
Soluseptoplix I.R. 4

2 gr. (Thiazomide) + 2 gr. (Solud.) + 40 cc. (34 cg.)
Soluseptoplix I.R. 3,50
— 3

2 gr. Thiazomide seul. 1,50

On voit que dans ce dernier cas, de fortes doses de sulfamidés ne parviennent pas à élever de faibles taux de concentration. Il finit mal d'ailleurs.

III

Résultats cliniques de la sulfamidothérapie

I. — Indications et résultats de la thérapeutique sulfamidée.

II. — Posologie.

III. — Accidents.

I. — INDICATIONS ET RESULTATS DE LA THERAPEUTIQUE SULFAMIDEE

Nous exposons ici, en de courtes observations, les résultats cliniques observés dans le service de clinique infantile de M. le Professeur Giraud.

1. AFFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES

A. — Pneumonies.

Observation 1. — François T..., 19 mois, 11 kgs. Pneumonie gauche avec signes physiques et radiologiques. Traité avec 1 ampoule de 693 soluble (1 gr.) par jour, pendant trois jours. Dose totale : 3 gr. Dose par kg. de poids : 9 cg. Concentration sanguine : *37 mg. 50.*

En 24 heures la température tombe de 40°7 à 36°5, puis retour progressif à la normale.

Observation 2. — Marius T..., 2 ans, 12 kgs. Pneumonie droite au cours de la convalescence d'une néphrite aiguë. Traité avec 1 gr. de 693 par jour, soit 9 cg. par kg. Dose totale : 5 gr. Concentration sanguine : *3 mg. 50.*

En 24 heures, chute thermique de 40° à 36°2.

Observation 3. — Jean R..., 7 ans, 18 kgs. Pneumonie droite traitée avec 1 gr. 50 de Dagénan + 2 cc. de Soludagénan (0 gr. 66) pendant deux jours, puis avec le Soludagénan seul deux jours encore. Dose par jour : 2 gr. 16, soit 12 cg. par kg. Dose totale : 5 gr. 60. C. S. : *4 mg. 50.*

En 48 heures, chute de la température de 39°9 à 36°3.

Observation 4. — Pierre F..., 10 ans, 25 kgs. Pneumonie droite traitée avec 2 gr. de Dagénan pendant 4 jours, puis 1 gr. Dose par jour au début : 2 gr., soit 8 cg. par kg. Au total 10 gr. 50. Sulfamidémie : *2 mg. 20* et *1 mg.* le deuxième jour.

Chute en escaliers de la température pendant 4 jours, depuis 40° jusqu'à 36°8.

Observation 5. — Jean C..., 13 ans, 32 kgs. Pneumonie droite traitée avec 3 gr. de Dagénan pendant 3 jours, puis 2 gr., puis 1 gr. Dose par jour au début : 3 gr., soit 9 cg. par kg. Dose totale : 12 gr. C. S. : *2 mg. 25* et *1 mg. 50* le deuxième jour.

Chute en escaliers de la température pendant 4 jours, de 39°9 à 36°8.

Observation 6. — Ange S..., 2 ans, 9 kgs. Pneumonie gauche traitée avec 1 gr. de Thiazomide pendant deux jours, 2 gr. pendant trois jours, 1 gr. 50 pendant deux jours et 1 gr. pendant deux jours encore. Dose maxima par jour: 2 gr., soit 22 cg. par kg. Dose totale : 13 gr., répartie sur 9 jours. C. S. : *1 mg.* (dose à 1 gr.) et *4 mg.* (dose à 2 gr.).

Chute irrégulière de la température, de 40°8 à 36°8, répartie sur 9 jours.

Sauf pour ce dernier cas traité avec le 2090 RP, on assiste en général à une chute thermique profonde et rapide, suivie d'une amélioration de l'état général. Il est juste d'ajouter que les transfusions sanguines de 10 à 25 cc. que ces enfants ont reçu pour la plupart, joignent leurs bons effets à ceux des sulfamides. Toutefois, nous avons vu les signes physiques persister au delà de la défervescence. La pneumonie chez l'enfant étant une affection assez bénigne et évoluant naturellement et rapidement vers la guérison, n'est donc pas une grande indication de la sulfamidothérapie ; toutefois, sa contribution à l'amélioration plus rapide de l'état général fait qu'elle ne manque pas d'être ici utilisée.

B. — Congestions aiguës du poumon.

Observation 1. — Francis J..., 20 mois, 11 kgs. Congestion de la base gauche traitée avec 1 gr. de Soludagénan par jour, 9 cg. par kg, pendant 4 jours, soit en tout 4 gr. C. S. : *8 mg.* et *7 mg.* le deuxième jour.
Chute en 36 heures de la température, de 40°5 à 37°5.

Observation 2. — René M..., 2 ans. Congestion de la base gauche. On lui donne 2 gr. de Dagénan + 2 cc. de Soludagénan (0 gr. 66) pendant deux jours, puis 1 gr. de Dagénan. Dose totale : 6 gr. 62. Concentration sanguine : *1 mg. 50.*
En 12 heures la température tombe de 40°4 à 37°2. Disparition du souffle le troisième jour.

Observation 3. — René G...., 3 ans, 13 kgs. Congestion de la base gauche. Il reçoit 1 gr. de Soludagénan + 1 gr. de Dagénan — 15 cg. par kg — pendant 4 jours, au total 8 gr. Sulfamidémie : *3 mg.* Défervescence rapide de 40° à 36°3.

Observation 4. — Noël C..., 6 ans et demi, 15 kgs. Congestion de la base gauche avec réaction méningée traitée par 2 gr. de Dagénan + 1 cc. de Soludagénan pendant 5 jours. Dose maxima par jour : 2 gr. 33 — soit 15 cg. par kg. Dose totale : 11 gr. 65. C. S. : *7 mg. 80.* Chute thermique de 40° à 35°4 en 4 jours (une première transfusion a été faite le troisième jour du traitement, la température étant déjà à 37° on peut penser que l'effet antithermique des sulfamides uni à celui des transfusions ont été cause de cette remarquable chute thermique).

Observation 5. — André G..., 4 ans, 12 kgs. Congestion du poumon droit, traitée avec 2 gr. de Dagénan — 16 cg. par kg — pendant 3 jours, puis 1 gr. 2 jours, en tout 8 gr. C. S. : *4 mg. 25.* Chute thermique de 40°2 à 36°6 en 36 heures.

Ces congestions pulmonaires sont voisines des pneumonies, et les réflexions faites à propos des pneumonies sont parfaitement applicables ici.

C. — Broncho-pneumonies.

Observation 1. — Jean S..., 9 mois, 7 kgs. Broncho-pneumonie pseudo-lobaire à foyer unique siégeant à la base gauche. L'enfant reçoit 1 gr. de Soludagénan — 14 cg. par kg — pendant 4 jours, au total 4 gr. Sulfamidémie : *7 mg.*

Chute régulière de la température pendant 8 jours, depuis 39°7 jusqu'à 37°1 où elle se maintient. Guérison complète.

Observation 2. — Georges D..., 11 mois, 7 kgs. Réchute de broncho-pneumonie ayant débuté 1 mois auparavant et traitée par la Thiazomide. Deux foyers sont décelables à l'auscultation. Traité avec 1 gr. de Soludagénan par jour — 14 cg. par kg — pendant 3 jours, donc 3 gr. en tout. C. S. : *1 mg. 75* et *1 mg. 75* le lendemain. Chute progressive de la température qui le cinquième jour atteint 37°. Guérison complète.

Observation 3. — Alexandre K..., 14 mois, 5 kgs. Hypotrophique. Présence d'un double foyer droit et gauche. Traité par 1 gr. de 693 Soluble — 20 cg. par kg — pendant 4 jours, au total 4 gr. Sulfamidémie : *8 mg.* Chute régulière de la température en 4 jours, de 38°8 à 36°4. Guérison complète.

Observation 4. — Georges G..., 2 ans, 8 kgs. Foyer unique à la base gauche. L'enfant reçoit 1 gr. 50 — 18 cg. par kg — de Dagénan pendant 3 jours, donc au total 5 gr. 50. C. S. : *3 mg. 50.* En 48 heures, la température descend de 38°2 à 36°8. Guérison complète.

Observation 5. — Pierre M..., 7 mois, 7 kgs. Broncho-pneumonie à foyers disséminés et grave altération de l'état général. Il reçoit 1 gr. de 693 Soluble par jour — 14 cg. par kg — pendant 3 jours. C. S. : *12 mg.* et *12 mg. 5* le 3e jour, où l'enfant meurt. Le 2e jour chute thermique de 39°2 à 38°4, mais réascension à 40°4 le 3e jour.

Observation 6. — Jeanne S..., 7 mois. Croup compliqué de broncho-pneumonie. Traitée avec 1 gr. de Soludagénan

pendant 4 jours. Sulfamidémie : *7 gr. 50*. L'enfant meurt le 4e jour.

Observation 7. — Il s'agit d'une broncho-pneumonie tuberculeuse chez un enfant de 14 mois pesant 7 kgs. 2 gr. de 693 Soluble ont donné une sulfamidémie à *26 mg.* Une chute thermique se produisit, mais elle fut de brève durée.

On remarque ici que les sulfamidémies ne varient pas avec la bonne ou mauvaise évolution de la maladie. Dans les broncho-pneumonies, c'est la forme clinique qui éclaire le pronostic, les formes pseudo-lobaires qui ressemblent à la pneumonie ou à la congestion aiguë du poumon guérissent très souvent, les formes à foyers disséminés sont d'un pronostic très grave. On ne négligera pas de mettre ici à contribution l'activité antiinfectieuse des sulfamides ; leur action, pour n'être pas éclatante, ne manquera pas d'être utile, jointe à celle des transfusions sanguines.

D. — Bronchites.

Observation 1. — Georges G..., 4 mois, 4 kgs. Hypotrophique présentant un épisode bronchitique au cours de son hospitalisation. Il reçoit 1/2 ampoule de Soludagénan (0 gr. 50) par jour — 12 cg. par kg — pendant deux jours, 1 gr. en tout. C. S. : *10 mg.* En 24 heures, chute thermique de 38°2 à 36°8. Amélioration nette de l'état général, mais persistance des signes bronchiques.

Observation 2. — Maurice C..., 8 mois, 8 kgs. Hospitalisé pour poliomyélite, au cours de laquelle l'enfant présente un épisode de bronchite aiguë, traitée par 1 gr. de Septoflix — 12 cg. par kg — pendant 3 jours. Au total 3 gr. C. S.: *3 mg. 50* et *2 mg. 50* le lendemain. La température passe en 24 heures de 39°5 à 38°. La guérison se fait attendre quelques jours.

Observation 3. — André M..., 10 mois, 8 kgs. Bronchite à la suite d'une angine diphtérique. Il reçoit 1 gr. de Dagé-

nan — 12 cg. par kg — pendant 4 jours, en tout 4 gr. Sulfamidémie : *1 mg.* Au 5e jour, chute thermique de 38°7 à 37°1, définitive.

Observation 4. — Lucien C..., 11 mois, 9 kgs. Atteint de bronchite diffuse, il est traité avec 1 gr. de Dagénan le premier jour, puis 2 gr. 50 pendant 3 jours — 27 cg. par kg. Au total 8 gr. 50. C. S.: *0 mg. 75.* En 24 heures, chute de la température de 39°4 à 37°7. Le 3e jour elle est revenue définitivement à la normale.

Observation 5. — François C..., 11 mois, 8 kgs. Rhinopharyngite et bronchite diffuse traitée avec 1 cc. (0 gr. 33) de Soludagénan — 4 cg. par kg — pendant 6 jours. Au total 2 gr. C. S.: *6 mg.* En trois jours chute en escaliers de la température, de 38°5 à 37°2.

Observation 6. — Josette F..., 13 mois, 10 kgs, atteinte de bronchite aiguë après le croup; elle reçoit 2 cc. (0 gr. 66) de Soludagénan — 6 cg. par kg — pendant 3 jours (C. S.: *3 mg. 50*), puis 1 cc. (0 gr. 33) pendant 2 jours (C. S. : *1 mg. 50*). En tout 2 gr. 64. En six jours, après un clocher à 39°5, la température revient à la normale.

Observation 7. — Germaine S..., 17 mois, 7 kgs. Hypotrophique, présente une bronchite traitée par 1 gr. de Soludagénan — 14 cg. par kg — pendant trois jours, ce qui fait 3 gr. au total. C. S.: *12 mg. 40.* La température oscillant entre 39° et 38° descend peu à peu vers la normale.

Observation 8. — Henri S..., 18 mois, 8 kgs. Hypotrophique, entré à l'hôpital pour bronchite aiguë. Il reçoit 1 gr. de 693 Soluble — 12 cg. par kg — pendant trois jours, 3 gr. en tout. C.S.: *1 mg. 50* et également *1 mg. 50* le lendemain. En 24 heures, chute thermique de 39°8 à 36°8.

Observation 9. — Jeanne E..., 20 mois, 10 kgs. Elle présente une bronchite diffuse traitée avec 1 gr. de 693 Soluble — 10 cg. par kg — pendant 5 jours, au total 5 gr. C. S.: *3 mg. 50.* La défervescence se produit au 5e jour.

Observation 10. — Serge K..., 2 ans, 10 kgs. Hypotrophique présentant une bronchite aiguë traitée avec 3 gr. de

Dagénan — 30 cg. par kg — le premier jour, puis 2 gr. le 2e jour, 1 gr. le 3e jour. C. S. : *0 mg. 80*. En 24 heures, défervescence et amélioration des signes physiques et généraux.

Observation 11. — Josette C..., 2 ans et demi. Présente une bronchite après une angine diphtérique. Elle reçoit 1 gr. 50 de Dagénan pendant deux jours, 1 gr. pendant deux jours, soit en tout 5 gr. C. S.: *1 mg.* (dose à 1 gr. 50) et *1 mg. 50* (dose à 1 gr.). Défervescence au 4e jour.

Observation 12. — Claude C..., 3 ans. Bronchite après le croup. Reçoit 1 gr. de Dagénan pendant 3 jours. C. S. : *2 mg. 50*. Défervescence le 3e jour.

L'action des sulfamides n'est pas nette dans les bronchites ; si certains cas sont rapidement influencés, assez souvent, par contre, on constate une défervescence lente suivie d'une guérison plus tardive encore. Il est à remarquer que les sulfamidémies sont faibles en général.

E. — Pleurésies.

Observation 1. — Georges S..., 6 ans, 20 kgs, présente un épanchement pleural de la base droite, dans lequel l'examen bactériologique a décelé des pneumocoques. Pendant 15 jours la température oscille autour de 38°. On donne 3 gr. de Dagénan — 13 cg. par kg — pendant deux jours, puis 2 gr. avec 2 cc. de Soludagénan pendant 4 jours. Au total 16 gr. 60. C. S.: *1 mg.* (dose à 3 gr.) et *7 mg.* (Dagénan + Soludagénan). Aucune action sur la température ou les signes physiques. Le malade passe en chirurgie.

Observation 2. — Pierre M..., 6 ans, 14 kgs. Epanchement pleural gauche avec présence de pneumocoques. Il reçoit 4 cc. de 693 Soluble (1 gr. 33) deux jours : la température descend de 39°5 à 37°1 ; puis 1 cc. de Soludagénan + 1 gr. de Dagénan — 9 cg. par kg — pendant trois jours : la température est autour de 38° ; puis enfin 2 cc. de 693 Soluble avec 1 gr. de Dagénan — 12 cg. par kg —

pendant quatre jours. Sulfamidémie : *12 mg.* La température vient à 37°. Ici s'arrête le traitement sulfamidé. On note alors une élévation thermique avec clochers à 40°. Le malade passe en chirurgie.

Observation 3. — Raoul C..., 21 mois, 8 kgs. Pleurésie à pneumocoques de la plèvre gauche. Pleurotomie et drainage au point déclive. L'enfant reçoit 1 gr. de Soludagénan 6 jours, plus 2 gr. de Dagénan 4 jours, plus tous les trois jours 20 cc. de Soluseptoplix intra-pleural (17 cg. chaque fois). Sulfamidémie : *7 mg. 50.* Mais l'enfant meurt ensuite par bacillose pulmonaire.

En somme, peu de résultats en ce qui concerne les pleurésies purulentes. Elles doivent être confiées au chirurgien ; la sulfamidothérapie locale et per os sont alors utiles.

2. AFFECTIONS AURICULAIRES

Observation 2. — Pierre X..., 7 mois, 5 kgs. Otite droite. phique qui se met à présenter des clochers à 40°. Paracentèse à droite : sérosité. Le même jour, Soludagénan 1 gr. — 20 cg. par kg — pendant trois jours. C. S.: *15 mg.* le 2e jour. Le 3e jour nouveau clocher à 39°5, puis tout rentre dans l'ordre.

Observation 2. — Pierre X..., 7 mois, 5 kgs. Otite droite. Température en clochers autour de 39°5. Paracentèse : pus abondant; bon drainage. Le lendemain on donne 1 gr. de Soludagénan — 20 cg. par kg. Chute thermique de 39°7 à 37°2 en 24 heures. C. S.: *traces indosables.* Les deux jours suivants on donne encore 1 gr. de 693 Soluble : la température tombe à 36°6. Mais 15 jours après, otite gauche.

Observation 3. — Charles P..., 7 mois, 7 kgs. Otite bilatérale. Température oscillant autour de 39°5. Paracentèse bilatérale. Pus abondant. On donne 2 gr. de Thiazomide par jour — 30 cg. par kg — pendant 4 jours. Assez bon drainage. C. S.: *5 mg.* C.L.C.R. : *0 mg. 60.* Il n'y a pas de

chute thermique. On donne alors 1 gr. de 693 Soluble — 14 cg. par kg — pendant 3 jours. C. S.: *8 mg.* Retour de la température à la normale.

Observation 4. — Jean M..., 11 mois, 6 kgs. Hypotrophique, entré à l'hôpital avec une bronchite diffuse le 1er février 1943. Température à 39°5. Traité avec 1 gr. 50 de 1162 F trois jours, soit 25 cg. par kg. En 12 heures chute thermique à 37°5. C. S.: *1 mg. 50.* Le 3, température à 39°. C. S. : *2 mg.* Le 4, paracentèse bilatérale, présence de sérosité des deux côtés. Par la suite, le drainage est insuffisant. Nouvelle paracentèse bilatérale : pus abondant. Le 24, Soludagénan : 1 gr. pendant 3 jours. C. S. : *7 mg. 50.* Chute progressive de la température de 39° à 37° en cinq jours. Un mois après, nouvel épisode otitique, paracentèse bilatérale : pus abondant. Thiazomide 1 gr. 50 pendant 4 jours. C. S. : *1 mg.* Bon drainage. La température revient à la normale en six jours.

Observation 5. — Suzanne S..., 14 mois, 8 kgs. Otite à droite. Paracentèse : pus abondant. Température en clochers à 40°. Le lendemain, Soludagénan 1 gr. pendant trois jours. C. S.: *5 mg.* En 24 heures, la température revient à la normale définitivement.

Observation 6. — Rosette O..., 22 mois, 8 kgs, présentant un rachitisme grave. Le 29 mars, varicelle et foyer de râles congestifs à la base droite. Ce jour-là elle reçoit 1 gr. de 693 Soluble. C. S.: *3 mg.* Le 30, Thiazomide 2 gr. C. S.: *4 mg.* Le 31, C. S.: *5 mg.* Le 1er avril, la température étant à 39°, on fait une paracentèse bilatérale : pus à gauche, sang à droite. Bon drainage. C. S.: *traces.* Le 2, C. S.: *3 mg.* Le 3, on donne 1 gr. 50 de Thiazomide. C. S.: *3 mg.* Le 4, C. S.: *1 mg. 50.* Le 5, C. S.: *1 mg. 50.* Le 6, jour de l'arrêt du traitement, C. S.: *1 mg. 50.* Ce jour-là il n'y a plus d'otorrhée, la température qui a commencé sa chute après la paracentèse, est revenue définitivement à la normale.

Dans les otites, nous avons vu la paracentèse et un bon drainage assurer une défervescence rapide. La thérapeutique sulfamidée est ici un adjuvant, qui com-

plète heureusement en général les interventions chirurgicales. Elle ne doit pas gêner la paracentèse, la ponction d'antre ou l'antrotomie, mais aider à leur succès.

3. SEPTICEMIES

Observation de Paul V..., 2 ans et demi, entré à l'hôpital pour aspect phlegmoneux de la paupière supérieure gauche et œdème de la face. Septicémie staphylococcique. Traité par des transfusions sanguines de 20 cc. pendant 4 jours, du sérum antistaphylococcique pendant 3 jours, remplacé ensuite par l'anatoxine à la dose de 1/8e 1/4 1/2 tous les trois jours et du Soludagénan : 1 gr. 50 pendant six jours dès le 1er jour. La température était à 40°1. 24 heures après la première dose de 693 Soluble, elle tombe à 38°4, C. S.: *7 mg. 50*, puis oscille entre 39° et 38°. Deux jours après, C. S.: *3 mg.* Ce même jour, incision de phlegmon et première dose d'anatoxine. Le lendemain, abcès de fixation. Il se produit une grande amélioration locale. Au bout de 7 jours la température est redevenue normale et la guérison assurée.

Cette septicémie, qui revêtait une allure très grave, a donc pu guérir grâce à plusieurs traitements anti-infectieux, et le rôle des sulfamides n'a certainement pas été négligeable, bien qu'il n'ait pas, à lui seul, assuré la guérison. L'incision du phlegmon a marqué un tournant dans cette évolution.

4. PYELO-NEPHRITES

Observation de Vincent G..., 20 mois, 9 kgs. Entré à l'hôpital le 4 décembre 1942 pour gastro-entérite. Température : 38°. Présente quelques râles de bronchite. On donne 1 gr. de Soludagénan pendant 3 jours. C. S. le 5 : *14 mg.;* le 6 : *10 mg. 50.* C.L.C.R.: *1 mg. 40.* Ce même soir la température est à 40°8. L'enfant est dans une prostration

extrême, les lèvres très fuligineuses. Le 8, il est tombé dans une profonde somnolence, il présente une hémiparésie gauche et le signe du Babinski de ce côté-là. Il s'agit d'une encéphalite.

Elle va régressant les jours suivants. Le 11, l'hémoculture est trouvée positive au bacille d'Eberth. L'encéphalite typhique étant terminée, l'enfant présente ensuite une otite bilatérale. La température était enfin redevenue normale lorsque, le 29, elle monte brusquement du matin au soir de 37°1 à 40°. Le 30, nouvelle flèche de 38°5 à 40°5. Le 1er janvier elle va de 38°8 à 40°1. Le 2, à cause de la pyurie on porte le diagnostic de pyélo-néphrite : les urines contiennent de nombreux polynucléaires altérés, des cellules du bassinet, des cylindres. Albumine 0 gr. 20. Présence de colibacilles. On donne alors 1 gr. de Soludagénan pendant 3 jours — 1 cg. par kg. Le même soir la température est à 37°6. Le lendemain elle est normale. C. S.: *3 mg.* le 3, *1 mg. 50* le 4. Le 5 les urines sont absolument normales.

Ainsi, la thérapeutique sulfamidée, avec le 693 ou le 2090 RP, qui est aussi très actif contre le colibacille, amène dans les pyélo-néphrites, une défervescence rapide et la stérilisation des urines dans un bref délai. Elles en sont une bonne indication.

5. MENINGITES

Observation 1. — Georges H..., 22 mois, 11 kgs. Entré à l'hôpital pour syndrome méningé subaigu. Raideur de la nuque et du rachis, légère raideur des membres, réflexes vifs. Pas de signe de Babinski.

Le 17 : 2 gr. de 693 + 2 cc. de 693 Soluble — 2 gr. 66, soit 24 cg. par kg et par jour. La température monte en flèche de 37°7 à 40°4. Liquide louche. Polynucléaires 80 %. Lymphocytes 20 %. Albumine 1 gr. Pas de germes.

Le 18 : la température est tombée au-dessous de 38° où elle se maintiendra.

Le 21 : 1 gr. 50 de 693 + 1 cc. de 693 Soluble — 1 gr. 83, soit 16 cg. par kg. Température à 37°. Sulfamidémie :

44 mg. Liquide louche. Hématies nombreuses. Cytologie 121 éléments. Albumine 0,90. Pas de B. K.

Le 22 : 1 gr. de 693 + 1 cc. de 693 Soluble — 1 gr. 33, soit 12 cg. par kg.

Le 25, C. S. : *13 mg.*

Le 26 : température à 38°5. On fait 10 cc. (8 cg.) de Soluseptoflix intra-rachidien. Cytologie 140 éléments. Albumine 0,60. Pas de germes.

Le 27 : abcès de fixation. Température : 39°4-37°.

Le 28 : arrêt du Dagénan. 1 cc. de 693 Soluble. Température : 38°8-37°6. Cytologie 105 éléments. Albumine 0,80. Pas de germes. Nombreuses hématies.

Le 1er mars on commence une série de 3 transfusions de 20 cc. de sang maternel. C. S. : *1 mg. 75.* Température : 39°2-38°8.

Le 2 : 10 cc. de 1162 F intra-rachidien. Liquide louche. Cytologie 500 éléments. Polynucléaires 50 %. Albumine 0,40.

Le 3 : 2 cc. de 693 Soluble. C. S.: *2 mg. 25.* La température tombe de 39°5 à 37°3.

Le 4 : 3 gr. de 693 + 2 cc. de 693 Soluble + 10 cc. de 1162 F intra-rachidien.

Le 5 : liquide clair. Cytologie 499 éléments. Polynucléaires 80 %. Albumine 0 gr. 30.

Le 6 : 10 cc. de 1162 F intra-rachidien. Température : 36°9-36°7. Liquide clair. Cytologie 312 éléments. Polynucléaires 20 %. Albumine 0 gr. 20.

Le 7 : C. S.: *7 mg. 50.* Concentration dans le liquide céphalo-rachidien : *6 mg. 50.*

Le 11 : 10 cc. de 1162 F intra-rachidien. Température normale. Cytologie 73 éléments. Polynucléaires 40 %. Lymphocytes 60 %. Albumine 0 gr. 20.

Le 13, on arrête les sulfamides. L'enfant entre en convalescence.

Observation 2. — Maryse T..., 6 mois, 6 kgs. Hospitalisée le 26 janvier 1943.

Le 26 : liquide très louche. Nombreux polynucléaires altérés. Albumine 1 gr. Pas de germes à l'examen direct. Température à 40°5 le soir.

Le 27 : faible raideur de la nuque et du rachis. Réflexes vifs. Pas de signe de Babinski. Soludagénan 1 gr., ainsi que

les 4 jours suivants. Transfusion de 20 cc. de sang maternel. Température : 37°7-37°8. La culture du liquide montre des staphylocoques.

Le 28, C. S.: *14 mg. 50.* Transfusion sanguine. Température à 38°. Liquide louche. Polynucléaires 80 %. Macrophages 20 %. Albumine 0,40. Culture stérile.

Le 29 : 10 cc. de 1162 F intra-rachidien. C. S. : *20 mg.* C. dans le liquide céphalo-rachidien : *14 mg.* Clocher à 40°. La radiographie pulmonaire montre une image en bec de canard.

Le 31 : 10 cc. de 1162 F intra-rachidien. Arrêt du Soludagénan. Température à 38°.

On a donné ici 5 gr. de 693 soluble + 17 cg. de 1162 F par voie rachidienne, soit 16 cg. par kg. environ. Les concentrations obtenues ont été bonnes, et en 24 h. après une dose de 1 gr. de Soludagénan, la stérilisation du liquide céphalo-rachidien était chose faite. Il est à remarquer que cette méningite n'a pas revêtu dès le début un aspect très grave. Mais l'action du 693 soluble est ici bien évidente. L'organisme et le sang ont fixé le sulfamide qu'on lui donnait à un taux satisfaisant, ce qui laissait entrevoir une bonne issue.

Nous n'avons pas d'exemple de méningite à méningocoques, mais nous avons observé deux cas de méningites à pneumonocoques, dont l'issue n'a pas été heureuse.

Observation 3. — B..., 13 ans. Méningite à pneumocoques. Otites répétées dans le passé.

Le 5 : présence de pneumocoques. Polynucléaires 95 %. Albumine 0 gr. 85. Chlorures 7 gr. 80. Sucre 0 gr. 99. 2 gr. 50 de Thiazomide + 20 cc. de 1162 F intra-rachidien. Température 39°9.

Le 6 : 2 gr. 50 de 2090 RP + 2 gr. de 693 Soluble + 40 cc. de 1162 F intra-rachidien. C. S.: *1 mg. 50.* Liquide louche. Polynucléaires 60 %. Macrophages 40 %. Albumine 1 gr. 20.

Le 7 : 2 gr. 50 de 2090 RP + 2 gr. de 693 Soluble (jusqu'au 15 inclus) % 40 cc. de 1162 F intra-rachidien. Température 38°. C. S.: *1 mg. 50.*

Le 8, C. S. : *6 mg.* C. dans le liquide céphalo-rachidien : *4 mg. 50.* Température 36°5.

Le 9, C. S.: *6 mg.* C. L.C.R.: *3 mg.* Température 39°.

Le 10 : rares pneumocoques. Polynucléaires 95 %. Albumine 0,95. Sucre 0,15. C. S.: *6 mg.* C. L.C.R.: *3 mg.*

Le 12 : 60 cc. de 1162 F intra-rachidien. Abcès de fixation à la cuisse droite. C. dans le liquide céphalo-rachidien: *4 mg.*

Le 13 : liquide louche. Polynucléaires 90 %. Albumine 0 gr. 60. Sucre 0 gr. 10. Température à 39°. C. L.C.R.: *3 mg. 50.*

Le 14 : ilquide sous-occipital louche. Albumine 0 gr. 50. Sucre 0 gr. 10. C. L.C.R.: *1 gr. 50.*

Le 15 : liquide clair à rares pneumocoques. Albumine 0 gr. 75. Sucre 0 gr. 40.

Le 16 : très mauvais état général. Trépano-ponction.

Le 17 : ventriculo-ponction occipitale.

Le malade rentre chez lui en très mauvais état. Il avait reçu 49 gr. 50 de sulfamides per os et 153 cg. par voie rachidienne. Les concentrations obtenues ont été faibles, et la fixation tissulaire insuffisante.

Dans un autre cas de méningite à pneumocoques, traitée par 2 gr. de Dagenan et 3 gr. de Soludagénan, chaque jour, avec des injections de 1162 F par voie rachidienne, la concentration sanguine a été de 12 mg. et de 7 mg. 50 dans le liquide céphalo-rachidien. L'enfant, âgé de 6 ans, est mort au bout de 25 jours.

Les méningites purulentes relèvent du traitement sulfamidé et peuvent guérir par lui seul. Sa guérison, si le traitement est bien conduit, est acquise dès les premiers jours, et même en 24 heures, comme on l'a vu dans le cas de la méningite à staphylocoques. Nous croyons à l'utilité d'une concentration tissulaire élevée, au moins

en matière de méningite, mais la concentration optima doit probablement varier avec les microbes. Celice et Grenier, rapportant des cas de guérison de méningites à méningocoques traitées avec 4 gr. de Soludagénan 2 jours, puis 3 gr. 2 jours et 2 gr. 2 jours disent avoir obtenu des concentrations de 5 à 6 mg. dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. La concentration de 4 mg. p. 100 est considérée comme nécessaire pour exercer sur le méningocoque une action bactériostatique. Le méningocoque est celui qui se laisse le mieux influencer par les sulfamides, mais les autres germes moins facilement influençables nécessitent sûrement un taux plus élevé. Les méningites sont donc une indication majeure du traitement sulfamidé avec l'érysipèle que l'on traite encore avec le Rubiazol avec succès.

II. — POSOLOGIE

Les doses utiles nous ont paru être de 2 gr. per os de 1162 F, de 693 MB ou 2090 RP qui donnent une sulfamidémie de 3 mg. en moyenne, dans les indications mineures, ou de 1 gr. de 693 soluble qui donne un taux de 9 mg. dans le sang en moyenne. Dans les méningites, on peut augmenter de beaucoup ces doses suivant les cas.

On maintient la dose journalière jusqu'à la défervescence, on diminue ensuite progressivement ou même on arrête simplement les sulfamides.

Nous avons vu cependant que les concentrations varient beaucoup pour une même dose suivant les sujets, mais une concentration élevée ne paraît pas être indispensable pour obtenir un effet clinique, sauf peut-être en matière de méningites.

La dose totale est donnée chez l'enfant par demi-comprimés, et s'il s'agit de Soludagénan, par demi-ampoule chaque fois.

III. — ACCIDENTS DE LA THERAPEUTIQUE SULFAMIDEE

Deux faits sont à remarquer : l'enfant supporte bien le traitement sulfamidé, et en dehors des vomissements provoqués par le 693 MB, nous n'avons noté aucun autre accident.

D'autre part, le Soludagénan s'est montré difficilement maniable ; les injections ont été faites avec une asepsie rigoureuse, aux points d'élection et profondément. Aussi, nous n'avons pas vu de réaction inflammatoire. Seulement, nous avons observé deux cas de paralysie des nerfs sciatiques, accompagnée de réaction de dégénérescence.

Observation de Jeanine A..., 4 mois et demi, 5 kgs. 350. Hospitalisée pour syndrome méningé subaigu et traitée par 1 gr. de Soludagénan pendant 3 jours. 40 jours après le début de ce traitement, l'enfant rentre à l'hôpital avec le pied droit en équin. Elle remue moins la jambe droite que la gauche ; la jambe est en flexion sur la cuisse et le pied en varus equin. Le réflexe rotulien droit est vif, l'achilléen n'est pas nettement perçu, pour le cutané plantaire pas de réponse franche. Manœuvre de Lesage : le genou droit reste en flexion et le pied en varus equin. A l'examen électrique: hypoexcitabilité faradique dans le domaine du sciatique poplité interne droit ; R. D. totale du sciatique poplité externe droit. Quinze jours plus tard, le membre droit a récupéré une partie de la mobilité, mais le pied est ballant en varus equin très marqué. Réflexe rotulien vif à droite, achilléen aboli. Silence plantaire.

D'autres observations de paralysies à la suite d'injections de Soludagénan ont été signalées ; elles sont malheureusement la contre-partie des avantages indéniables du Soludagénan.

CONCLUSION

I. Les indications de la thérapeutique sulfamidée se présentent comme les suivantes, d'après les résultats que nous avons obtenus :

1° *Les méningites purulentes.* — Elles se placent au premier rang. Nous savons que les méningites à méningocoques ont bénéficié le plus largement de l'activité antiinfectieuse des composés sulfamidés, mais nous avons vu un bel exemple de guérison de méningite à staphylocoques où la stérilisation complète et définitive du liquide céphalo-rachidien a été obtenue en 24 heures. Dans les formes subaiguës où le liquide est louche sans qu'on trouve pour cela des germes, l'action des composés sulfamidés est moins éclatante. Enfin, nous n'avons pas eu la chance de voir guérir les deux cas de méningites à pneumocoques qu'il nous a été d'observer. Nous savons pourtant que c'est chose possible.

2° *Nous avons vu les pyuries du nourrisson* très rapidement guéries par les sulfamides, dont l'action antiinfectieuse à très bref délai est remarquable dans ces cas.

3° *Dans les septicémies,* le traitement sulfamidé sera précieux, quoique d'une efficacité non assurée dans tous les cas. Il a largement contribué à l'heureux dénouement de la septicémie staphylococcique rapportée plus haut, qui se présentait pourtant comme très grave.

4° *Dans les affections auriculaires,* nous l'avons vu agir d'une façon moins précise et moins constante. Parfois son action est rapide, parfois elle est nulle. Souvent, il agit d'une façon plutôt lente, mais en donnant l'impression de n'être pas inutile. Il s'ajoute aux interventions chirurgicales qu'il ne gêne pas, mais complète plutôt heureusement.

5° *En ce qui concerne les broncho-pneumonies,* le pronostic dépend surtout de la forme clinique. Mais on ne négligera pas dans une affection aussi grave de mettre à profit l'activité antiinfectieuse des sulfamides; nous avons vu bien des cas se terminer heureusement où on les avait mis à contribution.

6° *Les pneumonies et congestions pulmonaires* profiteront aussi de ce traitement, la défervescence et une amélioration nette de l'état général surviendra rapidement.

7° *Dans les bronchites,* nous avons enregistré des résultats variables, bons le plus souvent, mais un peu lents à venir.

8° *Enfin, les pleurésies purulentes* nous ont paru non influencées par les sulfamides, du moins avant d'être passées au chirurgien.

II. Quels composés sulfamidés pourrons-nous utiliser?

Nous avons vu le 1162 F, le 693 MB et le 209 ORP donner à dose égale, per os, une concentration moyenne identique.

2 gr. de ces corps donnent une sulfamidémie de *3 mmg* environ.

Le 693 soluble, administré par voie musculaire, donne un taux d'environ *9 mg.* à la dose de 1 gr.

De plus, le 693 présente des inconvénients réels : per os ou par voie parentérale, il provoque des vomissements. Par voie musculaire, il risque de provoquer une

paralysie. Il faut l'injecter profondément, aux points d'élection et avec une asepsie rigoureuse.

Le 693 soluble est utile lorsqu'on veut agir vite et obtenir une concentration relevée.

Le 1162 F soluble, bien que sous une faible concentration, élève nettement le taux de sulfamide dans le sang comme dans le liquide céphalo-rachidien.

Les doses utiles sont de 2 gr. per os dans les indications mineures ; 1 gr. par voie musculaire sera plus indiqué dans les broncho-pneumonies par exemple ; dans les méningites, elles sont plus élevées et variables selon les cas. Nous avons vu ces doses très bien supportées par les enfants.

III. Nous nous sommes demandé s'il existait une relation entre concentration dans les humeurs et effet clinique.

Nous avons vu que, étant donné une dose de sulfamide, la concentration varie d'un sujet à l'autre, à cause du phénomène de la fixation tissulaire. Pour 2 gr. donnés per os, elle a varié de 1 à 10 mg.; pour 1 gr. de 693 soluble, elle va de 1 à 37 mg. 50. Pour une dose donnée, on ne peut donc prévoir la concentration.

Lorsqu'on connaît la concentration, qui n'est parfois nullement en rapport avec la dose, on ne peut prévoir l'efficacité du traitement. Nous avons observé des guérisons avec des sulfamidémies faibles aussi bien qu'élevées et des effets cliniques nets avec de basses concentrations.

Pourtant, en ce qui concerne les méningites, indication majeure de la sulfamidothérapie, nous préférons voir de bonnes concentrations.

Elles sont peut-être moins un moyen thérapeutique qu'un élément de pronostic, montrant si l'organisme est capable ou non d'utiliser la dose de sulfamide qui lui est fournie.

Quoi qu'il en soit, la thérapeutique sulfamidée est loin d'être arrivée à épuisement, on peut penser que l'avenir nous fera connaître des corps nouveaux qui accroîtront les indications et amélioreront les résultats de la sulfamidothérapie.

Lu et approuvé :
Le Président de Thèse,

Vu et approuvé :
Le Doyen,
L. CORNIL

Vu et permis d'imprimer :
Aix, le 21 juin 1943
Le Recteur,
MARTINO

BIBLIOGRAPHIE

Nous regrettons que du fait des circonstances actuelles cette bibliographie soit aussi restreinte.

BARBIER. — « Action du traitement sulfamidé dans les pneumopathies aiguës » (*Presse Médicale*, 1939, n° 39).

COTTET et CASTETS. — « La teneur des humeurs en sulfamides » (*Presse Médicale*, 1942, n° 40).

DUREL, HALFERN, DUBOST et Mlle ALLINE. — « Passage dans le sang, liquide céphalo-rachidien et les urines du para-amino sulfamido pyridine » (*Presse Médicale*, 1939, n° 46).

GERNEX et HURIEZ. — « Considérations sur la sulfamidothérapie de la méningite cérébro-spinale à méningocoques » (*Presse Médicale*, 1941, p. 25).

HARVIER et PERRAULT. — « Sulfamidothérapie » (*La Pratique Médicale Illustrée*, Doin et Cie, 1942).

HUBERT. — « Rôle des traitements sulfamidés dans la thérapeutique des suppurations auriculaires et de leurs complications » (*Presse Médicale*, 1939, p. 1289).

JEANNENEY et CASTANET. — « Les sulfamides considérés comme catalyseurs » (*Presse Médicale*, 1940, p. 959).

LAUNAY. — « L'emploi des sulfamides dans les maladies infectieuses du nourrisson » (*Année Médicale Pratique*, 1941).

MARTIN (R.). — « Discussion sur l'intérêt des injections de sulfamide par voie rachidienne dans le traitement des méningites purulentes » (*Presse Médicale*, 1940, n° 10).

— « Traitement des méningites purulentes à streptocoques par le 1162 F. Intérêt des injections du produit par voie rachidienne et dosage du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1940).

Mouriquaud. — « Action du traitement sulfamidé dans les pneumopathies aiguës » (*Presse Médicale*, 1939, n° 39)

Rusesco. — « Le traitement de la méningite à méningocoques par l'emploi exclusif des sulfamides » (*Presse Médicale*, 1940, p. 471).

Trefouel, Nitti et Bovet.— « Données expérimentales sur la chimiothérapie des maladies infectieuses » (*Annales Méd. Chir.*, T. III, mars 1938).

Roux et Chevé. — « Méningocoques et Chimiothérapie » (*Presse Médicale*, 1942, n° 46).

TABLE DES MATIERES

Pages

GÉNÉRALITÉS SUR LA SULFAMIDOTHÉRAPIE

I. - Etapes de la thérapeutique sulfamidée 11
II. - Notions pharmacodynamiques 16
III. - Mode d'action de la sulfamidothérapie 19

PASSAGE DES SULFAMIDES DANS L'ORGANISME

I. - Voies d'introduction 23
II. - Technique de dosage 24
III. - Résultats des dosages 27

RÉSULTATS CLINIQUES DE LA SULFAMIDOTHÉRAPIE

I. - Indications et résultats de la thérapeutique sulfamidée 41
II. - Posologie 56
III. - Accidents de la thérapeutique sulfamidée 57

CONCLUSION 59

BIBLIOGRAPHIE 63

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !